

English Abstract of **DE 19724230 (C1)**

A radioactive stent consisting of a non-radioactive stent base surface-coated with a radioactive isotope (A), the new feature is that an adhesion promoter (B) is applied to the base for attachment of (A).

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 197 24 230 C 1**

⑤ Int. Cl.⁵:
A 61 M 36/12
A 61 F 2/04
A 61 L 29/00

⑦ Aktenzeichen: 197 24 230.8-33
⑦ Anmeldetag: 3. 6. 97
⑧ Offenlegungstag: —
④ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 26. 11. 98

DE 197 24 230 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑤ Innere Priorität:
197 18 340. 9 30. 04. 97

⑬ Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦ Erfinder:
Dinkelborg, Ludger, Dr., 13585 Berlin, DE; Hilger,
Christoph-Stephan, Dr., 13353 Berlin, DE; Blume,
Friedhelm, Dr., 13505 Berlin, DE; Platzek, Johannes,
Dr., 12621 Berlin, DE; Niedballa, Ulrich, Dr., 14195
Berlin, DE; Miklautz, Heribert, Dr., 12203 Berlin, DE;
Speck, Ulrich, Prof., 13465 Berlin, DE

⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	43 15 002 C1
US	54 84 384
US	53 02 168
US	52 13 561
US	51 76 617
EP	06 79 372 A2
EP	05 39 165 A1
EP	4 33 011 A1
WO	94 26 205

⑭ Radioaktiv beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe

⑤ Die Erfindung betrifft mittels Haftvermittlern oberfläch-
lich radioaktiv beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Her-
stellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

DE 197 24 230 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft radioaktive Stents gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs. Verfahren zu Ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

Stand der Technik

Radioaktive Stents sind Stand der Technik (EP 0433011 A1, WO 94/26205, US 5176617). Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluss (z. B.: Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt. Derartige radioaktive Stents können beispielsweise durch Aktivierung eines nichtradioaktiven Stents mittels Bestrahlung mit Protonen oder Deuteronen aus einem Zyklotron hergestellt werden (WO 94/26205).

Es besteht nun das Problem, daß einerseits am Ort der Anwendung der Stents in der Regel kein Zyklotron verfügbar ist um eine Aktivierung der Stents vorzunehmen und andererseits der aktivierte Stent aufgrund der z. T. kurzen Halbwertszeit der aktivierten Isotope und aus Strahlenschutzgründen nicht beliebig lager- und transportierbar ist.

Aus der US-Patentschrift 5.176.617 ist ein Stent bekannt, der aus einem nichtradioaktiven Grundkörper besteht und an seiner Oberfläche mit einem radioaktiven Isotop beschichtet ist. Es wird nicht im Detail offenbart, wie ein solcher Stent hergestellt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents zur Verfügung zu stellen, die unabhängig von einem Zyklotron aktiviert werden können. Insbesondere ist es Aufgabe der Erfindung Stents zur Verfügung zu stellen, die unabhängig von einem Zyklotron mit einem vorher ausgewählten radioaktiven Isotop beschichtet werden können.

Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das radioaktive Isotop mittels eines Haftvermittlers auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem metallischen Grundkörper des Stents, aus einem Haftvermittler auf der Oberfläche des Stents und einem daran haftenden radioaktiven Isotop.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Gefäßimplantante verwendet werden, z. B. ein Wiktor-Stent, ein Streck-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent.

Als Haftvermittler kommen Peptide, Fette oder Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner zum Einsatz.

So ist es beispielsweise möglich modifizierte Polyurethane zu verwenden, die ihrerseits Komplexbildner enthalten. Als Haftvermittler können aber auch Peptide verwendet werden, die einerseits einen Komplexbildner tragen und andererseits spezifisch an das Metall des Stents binden. Beispiele für diese Verbindungen sind markierte Endothelinderivate, wie sie z. B. in EP 066683 A2, DE 44 25 778 A1, DE 43 37 600 A1, DE 43 37 599 A1 und DE 196 52 374 A1 beschrieben sind (z. B. Te-99m-Asp-Gly-Gly-Cys-Gly-Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Tyr).

Als Haftvermittler können auch Fette verwendet werden, die einen Komplexbildner tragen. Beispiele hierfür sind die lipophile Reste tragenden Komplexbildner, die in DE 43 40 809 A1, EP 450742 A1, EP 438206 A1, EP 413405 A1 oder WO 96/26182 genannt sind.

Darüber hinaus kann als Haftvermittler auch Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner verwendet werden. Es ist bekannt, daß thiolgruppenhaltige Verbindungen eine erhöhte Affinität zu goldbeschichteten Oberflächen zeigen (H. Schönherr et al. J. Am. Chem. Soc. 118 (1996), 13051-13057).

Überraschenderweise ist auf der Oberfläche des Stents befindliches elementares Gold in der Lage auch spezifisch Komplexbildner zu fixieren, sofern sie Thiolgruppen aufweisen. Die Komplexbildner fixieren ihrerseits das radioaktive Isotop.

Komplexbildner im Sinne dieses Dokumentes sind z. B. DTPA, DOTA, DO3A, EDTA, TTTHA, MAG_2 -Amide, MAG_2 -Amide und deren Derivate.

Als radioaktive Isotope können die radioaktiven Isotope der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, La, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y verwendet werden.

Die Erfindung betrifft daher radioaktive Stents mit einem nichtradioaktiven Stentgrundkörper, der an seiner Oberfläche mit einem radioaktiven Isotop beschichtet ist, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß auf dem Stentgrundkörper zur Fixierung des radioaktiven Isotops ein Haftvermittler angeordnet ist.

Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

1. Peptid als Haftvermittler

1.1 Zunächst wird ein Peptid ausgewählt, das seinerseits in der Lage ist, Schwermetallionen zu komplexieren. Dieses wird durch Umsetzung mit dem radioaktiven Isotop (z. B. ^{186}Re oder ^{188}Re) gegebenenfalls zusammen mit einem Reduktionsmittel aktiviert.

Das radioaktiv markierte Peptid wird in einem Lösungsmittel (z. B. Wasser, Pufferpuffer) gelöst und der Stent in die Peptidlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Peptidlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

1.2 In einer Variante des Verfahrens wird der unbeschichtete Stent zunächst mit dem nichtaktivierten Peptid beschichtet. Der so beschichtete Stent wird dann in eine Lösung getaucht, die das radioaktive Metall (z. B. ^{186}Re oder ^{188}Re) gegebenenfalls zusammen mit einem Reduktionsmittel (z. B. SnCl_2) enthält und somit mit diesem Isotop beladen. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

2. Fett als Haftvermittler

2.1 In unbeschichteter Stent wird zunächst mit einer lipophilen Verbindung (z. B. 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminoacarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure, WO 96/26182) als Haftvermittler beschichtet. Diese lipophile Verbindung trägt einen DTPA-Rest als Komplexbildner. Der Stent kann direkt in die Verbindung oder eine Lösung davon getaucht werden. Nach Beschichtung des Stents mit der Verbindung wird er mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{90}\text{YCl}_3$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

2.2 In einer Variante dieses Verfahrens erfolgt die Beschichtung des Stents zweistufig. Dazu wird zunächst der Stent mit einem lipophilen Verbindung behandelt, welche Aminogruppen trägt. Anschließend werden die Aminogruppen mit DTPA-Monoanhydrid umgesetzt, wie es in der Literatur beschrieben ist. Der Stent weist nun eine Beschichtung auf, die Komplexbildner (hier: DTPA) trägt. Der derartig beschichtete Stent wird anschließend mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{90}\text{YCl}_3$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

3. Gold/thiolgruppenhaltiger Komplexbildner als Haftvermittler

3.1 In unbeschichteter Stent wird zunächst elektrochemisch (durch innere Elektrolyse, Zementation) mit elementarem Gold beschichtet. Der goldbeschichtete Stent wird dann in eine wässrige Lösung eines thiolgruppenhaltigen Komplexbildners (z. B. N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazacyclotridecan-8-yl)-ethylamin oder das Kopplungsprodukt von 11-Amino-undecyl-1-thiol mit DTPA-Bis-Anhydrid) getaucht. Der thiolgruppenhaltige Komplexbildner haftet an dem goldbeschichteten Stent. Der derartig vorbereitete Stent wird nun mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{67}\text{CuSO}_4$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig. Der Komplexbildner kann auf der Oberfläche des Stents synthetisiert werden. Es ist möglich zunächst nur einen Baustein des Komplexbildners auf den goldbeschichteten Stent aufzutragen und diesen Baustein dann mit weiteren Teileinheiten zu koppeln. Diese Vorgehensweise ist detailliert in den Beispielen beschrieben.

3.2 In einer Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Komplexbildners versetzt, der seinerseits bereits ein radioaktives Isotop komplexiert. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

3.3 In einer Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Verbindung versetzt, die ihrerseits ^{35}S enthält. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

3.4 In einer weiteren Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Komplexbildners versetzt, wobei die Thiolgruppe mit ^{35}S markiert ist und der Komplexbildner bereits ein radioaktives Isotop (z. B. ^{67}Cu) komplexiert. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung sollen für radioaktive Isotope die Schreibweisen ^{m}X und X-nn (X: Elementsymbol, nn: Massenzahl) als synonym gelten (Beispiel: ^{110}Ag entspricht Ag-110).

Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0–100°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Haftvermittler können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Haftvermittler Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwässrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden. Die Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. Insbesondere ist es möglich kurz- und langlebige Isotope gemeinsam auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise ^{55}Co mit ^{55}Fe , ^{35}S mit ^{67}Cu oder ^{99}Mo mit ^{57}Co).

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Stents können durch die offenbaren Verfahren problemlos und exakt dosiert radioaktiv markiert werden. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich. Wie im Tiermodell gezeigt werden konnte wird die Restenose nach Ballondilatation durch Implantation der erfindungsgemäßen Stents signifikant inhibiert.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Stents ist, daß der Mediziner vor Ort einen (nichtradioaktiven) Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angefordert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen Reihenfolge in die einzelnen Lösung tauchen muß.

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1a

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

50 mg 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.82 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2 ml Wasser hinzu und inkubiert 15 min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.

Beispiel 1b

In-111-Markierung eines mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan beschichteten Wiktör-Stents

5

Ein wie unter Beispiel 1a mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) beschichteter Wiktör-Stent wird mit 2 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Iodium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 × mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktör-Stent trägt eine Aktivität von 1,49 MBq In-111.

10

Beispiel 1c

Y-90-Markierung eines mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan beschichteten Wiktör-Stents

15

Ein wie unter Beispiel 1a mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) beschichteter Wiktör-Stent wird mit 2 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 × mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktör-Stent trägt eine Aktivität von 1,12 MBq Y-90.

20

Beispiel 2a

1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Y-90-Komplex

25

50 mg 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10 min unter Rückfluß. Die so präparierte Y-90-Komplex-Lösung kann ohne weitere Reinigung zur Beschichtung eines Wiktör-Stents verwendet werden.

30

Beispiel 2b

Y-90-Markierung eines Wiktör-Stents mit dem Y-90-Komplex des 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecans

35

In 900 µl der unter Beispiel 2a hergestellten Lösung des 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Y-90-Komplexes wird ein Wiktör-Stent (22,89 mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktör-Stent entnommen und 3 × mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktör-Stent trägt eine Aktivität von 0,98 MBq Y-90.

40

Beispiel 3a

N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

45

3,57 g (10 mmol) Diethylen-triamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden zusammen mit 4,05 g (40 mmol) Triethylamin in 100 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3,42 g (20 mmol) Undecylamin, gelöst in 50 ml absolutem Dichlormethan, zum Reaktionsgemisch. Der Reaktionsansatz wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Feinvakuum eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in 100 ml Dimethylformamid gelöst und jeweils im Feinvakuum eingedampft. Das schaumige Reaktionsprodukt wird mit 50 ml absolutem Diethylether übergossen und über Nacht verrührt. Man filtriert und trocknet im Feinvakuum. Ausbeute: 6,3 g (90%), weißes Pulver.

55

Elementaranalyse: Ber.: C 61,77 H 9,94 N 10,01 O 18,86
Gef.: C 61,52 H 9,63 N 9,91 O

60

Beispiel 3b

Beschichtung eines Wiktör-Stents mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

65

50 mg N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid (hergestellt nach Beispiel 3a) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Der Wiktör-Stent (22,93 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2 ml Wasser hinzu und inkubiert 15 min im Ultraschallbad. Der Wiktör-Stent wird entnommen und getrocknet.

Beispiel 3c

In-111-Markierung eines mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 3b mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Indium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 × mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1,34 MBq In-111.

Beispiel 3d

Y-90-Markierung eines mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 3b mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 × mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1,11 MBq Y-90.

Beispiel 4a

N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid, Y-90-Komplex

50 mg N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid (Beispiel 4a) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10 min auf 60°C. Die so präparierte Y-90-Komplex-Lösung kann ohne weitere Reinigung zur Beschichtung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

Beispiel 4b

Y-90-Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Y-90-Komplex des N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamids

In 900 µl der unter Beispiel 4a hergestellten Lösung des Y-90-Komplex des N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamids wird ein Wiktor-Stent (22,87 mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3 × mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0,99 MBq Y-90.

Beispiel 5a

N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3,63 g (10 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-glycin-N-hydroxysuccinimidester und 1,71 g (10 mmol) Undecylamin werden in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase 2 × mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1 × mit 50 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95 : 5) gereinigt.

Ausbeute: 3,8 g (90,6%), weißes Pulver.

Elementaranalyse:	Ber.:	C 65,84	H 8,89	N 10,01	O 15,25
	Gef.:	C 65,71	H 9,02	N 10,10	O

Beispiel 5b

Glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3 g (7,15 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5a) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 300 mg Palladium auf Kohle (10%-ig) hydriert man 2 h bei Raumtemperatur (1 atm Wasserstoff). Es wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Das resultierende Amin wird ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1,92 g (94,1%), weißer Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.:	C 63.12	H 10.95	N 14.72	O 11.21
	Gef.:	C 63.03	H 11.04	N 14.57	O

Beispiel 5c

N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

285.4 mg (1 mmol) Glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5b) und 231.2 mg (1 mmol) S-Acetyl-mercapto-essigsäure-N-hydroxy-succinimidester werden zusammen in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase 2 × mit 5 ml halbesigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1 × mit 5 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 93 : 7) gereinigt. Ausbeute: 362 mg (90.1%), weißes Pulver.

EA:	Ber.:	C 56.83	H 8.79	N 10.46	O 15.94	S 7.98
	Gef.:	C 56.67	H 8.93	N 10.18	O	S 7.72

Beispiel 5d

N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

201 mg (0.5 mmol) N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5c) werden in 15 ml absolutem Ethanol gelöst. Man sättigt mit Argon und leitet für 30 min einen Ammoniak-Strom durch die Lösung. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird 1 × mit 2%-iger wässriger Citronensäure geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9 : 1). Ausbeute: 153 mg (85.1%), weißes Pulver.

EA:	Ber.:	C 56.79	H 9.25	N 11.69	O 13.35	S 8.92
	Gef.:	C 56.67	H 9.43	N 11.48	O	S 8.71

Beispiel 5e

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

50 mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5d) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.89 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2 ml Wasser hinzu und inkubiert 15 min in ein Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.

Beispiel 5f

Re-186-Markierung eines mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 5e mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer (0.1 M, pH = 8.5) überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Perrhenat-Lösung gibt man 100 µl Zinnchlorid-dihydrat-Lösung (5 mg SnCl₂ × 2H₂O/l ml 0.1 M HCl) zum Reaktionsansatz. Das Reaktionsgemisch wird für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 × mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.31 MBq Re-186.

Beispiel 5g

N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid, Re-186-Komplex

5 mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5d) werden in 800 µl Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mg Dinatrium-L-Tartrat, 50 µl 0.1 M Natriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8.5) werden 37 MBq Perrhenat und 100 µl Zinnchlorid-dihydrat-Lösung (5 mg SnCl₂ × 2H₂O/l ml 0.1 M HCl) hinzugefügt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch für 5 min auf 60°C. Die so präparierte Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids kann direkt zur Markierung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 5h

Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Re-186-Komplex des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

In 900 µl der unter Beispiel 5 g hergestellten Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids wird ein Wiktor-Stent (22.99 mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3 × mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.13 MBq Re-186.

Beispiel 6

Y-90-Direktmarkierung eines Wiktor-Stents

Ein Wiktor-Stent (22.85 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2 ml gesättigter Natriumoxalat-Lösung überschichtet. Man setzt 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung hinzu und erhitzt für 30 min auf 60°C. Anschließend wird der Stent entnommen und 3 × mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0.88 MBq Y-90.

Beispiel 7

Anwendung von Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat zur Beschichtung von Stents

Beispiel 7a

Herstellung von Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat

17,5 g Decansäuremethylester wird in 1 l absolutem Ethanol gelöst und mit 350 ml Hydrazinhydrat versetzt. 3 h wird am Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf ca. 300 ml eingengt und stehen gelassen, bis das Produkt auskristallisiert ist. Nach Abfiltration und Trocknung erhält man 16,6 g (= 94% d. Th.) Decansäurehydrazid.

Elementaranalyse:	C	H	N	O
berechnet:	64,5%	11,9%	15,0%	8,6%
gefunden:	65,4%	11,9%	14,5%	

3,6 g Diethylen-triamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden in 500 ml DMF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 4,2 ml Triethylamin und 3,7 g Decansäurehydrazid versetzt. 24 h wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend ungelöste Bestandteile abfiltriert. Die Lösung wird eingengt und der ölige Rückstand in 500 ml Äther aufgenommen. Nach Zusetzen von 500 ml Hexan und Nachrührens fällt das Produkt kristallin aus. Man erhält nach Trocknung 7,2 g (= 95% d. Th.) Bisdecyloxyhydrazinodiethylen-triamin-pentaacetat.

Beispiel 7b

Beschichtung von Strecker-Stents mit Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat

2 mg Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat werden in 1 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 ml Hexan gefällt. In diese Suspension wird ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/S-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend überschüssiges Beschichtungsmaterial durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt.

Beispiel 7c

Markierung von mit Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat beschichteten Strecker-Stents

Der so behandelte Stent wurde zur Markierung in eine kommerziell erworbene Lösung des radioaktiven Metallsotops (In-111, Y-90, je 74 MBq) getaucht und 15 Minuten im Ultraschallbad inkubiert. Abschließend wurde in physiologischer Saline 20 Minuten im Ultraschallbad gewaschen. Es verblieben 0,3 MBq Restaktivität auf dem Stent.

Beispiel 7d

Beschichtung von Strecker-Stents mit markierten Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat

2 mg Bisdecyloxyhydrazino-diethylen-triamin-pentaacetat werden in 1 ml Methanol gelöst und mit einer kommerziell erworbenen Lösung des radioaktiven Metallsotops (In-111, Y-90, je 74 MBq) markiert. In diese Lösung wird ein ein

0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend löslische Aktivität durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt. Es verblieben 0,1 MBq Restaktivität auf dem Stent.

5

Beispiel 8

Anwendung von Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether zur Beschichtung von Stents

Herstellung von Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether:

50 g Aminoethyl-polylethylenglykol-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5000 wird mit 3,6 g N-Benzoyloxycarbonyl-glycylglycin-N-hydroxysuccinimidester (Z-Gly-Gly-OSu) in 100 ml DMF 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Der Rückstand wird in einer Mischung aus Methanol/Wasser 1 : 1 gelöst, mit 2 g Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre (Druck 1 bar) hydriert, bis ca. 230 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die verbleibende Mischung nach Einengung über eine Gelfiltration gereinigt. Man erhält nach Trocknung 49 g (= 96% d. Th.) Glycyl-glycyl-amidoethyl-PEG-methylether.

Dieses Produkt wird in 100 ml DMF gelöst und mit 2,2 g S-Acetyl-thioglykolsäure-N-hydroxysuccinimidester über 24 h bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wird die Mischung mit 20 ml wässriger Ammoniaklösung versetzt und 2 Stunden nachgerührt. Das Produkt wird mit wässriger 6 n Salzsäure auf pH 4 angesäuert und eingengt. Die Reinigung erfolgt über eine Gelfiltrationssäule. Man erhält 42 g (= 85% d. Th.) Thioacetyl-glycyl-glycyl-amidoethyl-polylethylenglykol-methylester.

25

Beispiel 8b

Beschichtung von Strecker-Stents mit Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether und anschließende radioaktive Markierung

a) 2 mg Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5300 wurden in 2 ml Methanol gelöst, unter Zusatz von 1 ml Hexan ausgefällt, in diese Suspension ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend überschüssiges Beschichtungsmaterial durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt.

Der so behandelte Stent wurde zur Markierung in eine Lösung des radioaktiven Metallisotops (Tc-99m, Re-186) bestehend aus 5 ml der Lösung (Tc-99 m aus dem Generator, Re-186 kühlich erworben, enthielt ca. 3 MBq Aktivität), 200 µl Phosphatpuffer (Na₂HPO₄, 0,5 mol/l, pH 8,5), 50 µl einer 0,15 molaren Dinatriumtartrat-Lösung sowie 2,5 µl einer 0,2 molaren SnCl₂-Lösung getaucht und 15 Minuten im Ultraschallbad inkubiert. Anschließend wurde in physiologischer Saline 20 Minuten im Ultraschallbad gewaschen. Es verblieben 0,1 MBq Restaktivität auf dem Stent.

40

Beispiel 8c

Beschichtung von Strecker-Stents mit radioaktiv markierten Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether

0,5 mg Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5300 wurden in 300 µl Phosphatpuffer (Na₂HPO₄, 0,5 mol/l, pH 8,5) gelöst und 50 µl einer 0,15 molaren Dinatriumtartrat-Lösung sowie 2,5 µl einer 0,2 molaren SnCl₂-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde mit einer Permethetat-Lösung (2 MBq) aus einem Tc-99m-Generator versetzt und 15 min bei 60°C inkubiert. Analog konnte eine Lösung von mit Re-186 markierten Polylethylenglykolen hergestellt werden.

Ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) wurde in diese Lösung getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde mehrmals nacheinander wiederholt, bis die anhaftende Aktivität 0,3 MBq erreicht hatte. Danach wurde 2 mal für 60 Minuten in physiologischer Saline gewaschen. Es verblieb eine Restaktivität von 100 KBq.

55

Beispiel 9

Beschichtung von Strecker-Stents mit Tc-99m-Asp-Gly-Gly-Cys-Gly-Cys-Phe-(Dr-Trp)-L-Cu-Asp-Ile-Ile-Trp

0,5 mg des in analog zu Barany und Merrifield, The Peptides; Analysis, Biology, Academic Press, New York, 1990; Stewart und Young, Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., Pierce Chemical Co. Rockford, IL, 1984 hergestellten Asp-Gly-Gly-Cys-Gly-Cys-Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp werden in 300 ml Phosphatpuffer (Na₂HPO₄, 0,5 mol/l, pH 8,5) gelöst und mit 50 µl einer 0,15 molaren Dinatrium-L-Tartrat-Lösung, 2,5 µl einer 0,2 molaren Zinn(II) chlorid-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Permethetat-Lösung (50 mCi = 1,85 GBq) aus einem Mo-99/Tc-99m-Generator versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert.

Ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) wurde fünfmal nacheinander für je 15 min in der Tc-99 m-Peptidlösung inkubiert. Nach jeder Inkubation wurde die am Stent haftende Aktivität mit Hilfe eines handelsüblichen Gammazählers bestimmt. Wie die Abbildung zeigt, verblieb bereits nach einmaliger Inkubation eine Aktivität von 230 µCi auf dem Strecker-Stent.

DE 197 24 230 C 1

Die Wiederholungen dieser Inkubation führt zu keiner wesentlich höheren auf den Stent verbleibenden Aktivität. Anschließend wurde der mit den Tc-99m-Peptidlösung beschichtete Stent viermal für je eine Minute und zweimal für 60 min in physiologischer Saline gewaschen. Nach der ersten Spülung verblieben noch 81 μCi auf dem Stent. Die weiteren Spülvorgänge führten zu keiner signifikanten Verringerung der auf dem Stent gebundene Aktivität.

Beispiel 10

Tc-99m-Beschichtung von Strecker-Stents

Ein Wiktor-Stent (22,92 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,56 ml Natriumpertechnetat-Lösung (911,5 MBq) überschichtet. Man gibt 256 μl Zinn-(II)-chlorid-dihydrat-Lösung (5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und $3 \times$ für 15 min mit 2,56 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,56 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,9 MBq-Tc-99m/22,92 mg ($\approx 159,5 \mu\text{Ci}/22,92 \text{ mg} \approx 6,9 \mu\text{Ci}/1 \text{ mg}$).

Beispiel 11

Re-186-Beschichtung von Wiktor-Stents

Ein Wiktor-Stent (22,31 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,5 ml Natriumpertechnetat-Lösung (884,1 MBq) überschichtet. Man gibt 249 μl Zinn-(II)-chlorid-dihydrat-Lösung (5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und $3 \times$ für 15 min mit 2,5 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,5 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,2 MBq-Re-186/22,31 mg ($\approx 140,5 \mu\text{Ci}/22,31 \text{ mg} \approx 6,3 \mu\text{Ci}/1 \text{ mg}$).

Beispiel 12

Anplikation eines mit Tc-99m beschichteten Wiktor-Stents in der abdominalen Aorta von Kaninchen

Der Wiktor-Stent (Modell 6570, Medtronic) wurde wie in Beispiel 10 beschrieben, mit Tc-99m beschichtet. Einem narkotisierten (Rompun/Ketavet 1 : 2) weißen Neuseeländer Kaninchen (3,2 kg Körpergewicht) wurde die A-femorialis freigelegt. Über eine 5 l-Schleuse wurde der markierte Wiktor-Stent in das Gefäß eingeführt und durch Inflation des Ballonkatheters in der infrarenalen Aorta fixiert. Anschließend wurde der Katheter entfernt und sowohl die A. femoralis als auch die Wunde vernäht. Über einen Zeitraum von 8 h nach Applikation des Stents wurden Ganzkörperszintigramme mit Hilfe einer handelsüblichen Gammakamera angefertigt. Aktivität konnte nur im Bereich des sich in der infrarenalen Aorta des Tieres befindlichen Stents lokalisiert werden. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde keine detektierbare Aktivität vom Stent abgespült. Nach 8 h wurde das Kaninchen getötet, der Stent entnommen und die Aktivität im Gammazähler gemessen. Die am Stent haftende Aktivität war genauso hoch wie zu Versuchsbeginn.

Beispiel 13a

Zementierung eines Strecker-Stents mit Gold

Ein Strecker-Stent (ca. 200 mg) wird in einem Zementationsgefäß mit Gold beschichtet (2 Minuten 30 mg Gold(III)-chlorid in 30 ml 5%iger aq. Salzsäure). Der so erhaltene Stent wird 3 mal mit 10%iger aq. Salpetersäure und 2 mal mit Wasser gewaschen. Anschließend 2 mal mit Acetonitril und getrocknet.

Beispiel 13b

Anknüpfung von 11-Amino-undecyl-1-thiol an die Oberfläche

500 mg 11-Amino-undecyl-1-thiol werden in einer Lösung bestehend aus 10 ml 7,5%iger aq. Salpetersäure/5 ml Tetrahydrofuran/3 ml 1,2-Dichlormethan gelöst. In diese Lösung taucht man den aus Beispiel 13a hergestellten Strecker-Stent unter Schutzgas (im Ultraschall-Bad/37°C). Man beschallt ca. 15 Minuten. Der Stent wird 3 mal mit Ethanol gewaschen, anschließend 2 mal mit Acetonitril.

Beispiel 13c

Kupplung mit DTPA-Bis-Anhydrid

Der in Beispiel 13b beschriebene Stent wird in eine 7,5%ige aq. Natriumcarbonat-Lösung getaucht und unter Rühren wird bei 0°C 500 mg DTPA-Bis-Anhydrid in 5 Portionen zu je 100 mg zugesetzt. Man rührt 10 Minuten bei 0°C. Der Stent wird 2 mal mit 5%iger aq. Salzsäure, anschließend 3 mal mit Wasser und 2 mal mit Acetonitril gewaschen.

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 13d

Indium-111-Markierung des DTPA-Amid derivatisierten Stents

- 5 Der in Beispiel 13c beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,001 mol, pH 5,5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 48,8 MBq) zugegeben. Man rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 3 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 2 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,2 MBq.

10 Beispiel 14a

Kupplung von DOTA an den Stent von Beispiel 13b

- 15 Man taucht den aus Beispiel 13b erhaltenen Stent in eine Lösung aus Phosphatpuffer (0,1 mol/l, pH 7,4) und setzt 150 mg 1,4,7,10-Tetra(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DOTA) zu. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 200 mg N-Hydroxysulfosuccinimid (Sulfo-NHS) und 200 mg 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid HCl (EDC) zu. Man rührt 30 Minuten bei 0°C. Der Stent wird 2 mal mit Wasser, 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

20 Beispiel 14b

Markierung mit In-111

- 25 Der in Beispiel 14a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 37,3 MBq) zugesetzt. Man erwärmt 30 Minuten auf 50°C. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,45 MBq.

30 Beispiel 15a

Kupplung von 4-Isothiocyanato-benzyl-DTPA an den Stent aus Beispiel 13b

- Ein wie in Beispiel 13b präparierter Stent wird in eine Lösung von Natriumcarbonat-Puffer (0,1 mol/l, pH 9) eingetaucht und 100 mg 4-Isothiocyanato-benzyl-DTPA (Gansow, O. WO 91/14459) zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung.

40 Beispiel 15b

Markierung mit Cu-67

- 45 Der in Beispiel 15a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,5 MBq) zugesetzt. Man rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

Beispiel 16a

Kupplung von 4-Isothiocyanato-benzyl-DOTA an den Stent aus Beispiel 13b

- 50 Ein wie in Beispiel 13b präparierter Stent wird in eine Lösung von Natriumcarbonat-Puffer (0,1 mol/l, pH 9) eingetaucht und 100 mg 4-Isothiocyanato-benzyl-DOTA (Gansow, O. US 4,923,985) zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung.

55 Beispiel 16b

Markierung mit Cu-67

- 60 Der in Beispiel 16a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 28,6 MBq) zugesetzt. Man rührt 15 Minuten bei 40°C. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,77 MBq.

65

Beispiel 17a

Bisamid von Cystamin mit DTPA

10 g (28 mmol) DTPA-Bis-Anhydrid werden in 100 ml Dimethylsulfoxid suspendiert. Man kühlt auf 0°C und setzt 5,7 g (56 mmol) Triethylamin zu. Anschließend gibt man 1,58 g (7 mmol) Cystamin Dihydrochlorid zu und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man setzt 20 ml Ameisensäure und 1000 ml Diethylether zu. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an RP18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Acetonitril/THF/Wasser). Das nach Eindampfen der Hauptfraktionen erhaltene Produkt wird aus wenig Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,96 g (31% der Theorie bezogen auf Cystamin) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes.

Wassergehalt: 6,8%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 42,57; H 6,03; N 12,41; S 7,10;

gef.: C 42,39; H 5,97; N 12,53; S 7,03.

Beispiel 17b

Kupplung von DTPA-Cysteaminamid an einen Gold-zementierten Strecker-Stent (13a)

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 100 mg der Titelverbindung aus Beispiel 126a und legt eine Spannung von 3 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Markierung verwendet werden.

Beispiel 17c

Markierung mit In-111

Der in Beispiel 17b beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,7 MBq) zugesetzt. Man rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aq. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,11 MBq.

Beispiel 18

Markierung mit Cu-67

Der in Beispiel 17b beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 41,2 MBq) zugesetzt. Man rührt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aq. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,97 MBq.

Beispiel 19a

Kupplung von N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazacyclotridecan-8-yl)-ethylamin an einen Gold-zementierten Strecker-Stent

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 100 mg N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazacyclotridecan-8-yl)-ethylamin (hergestellt nach WO 96/11918, Beispiel 27) und legt eine Spannung von 3,5 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Markierung verwendet werden.

Beispiel 19b

Markierung mit Re-186

Der in Beispiel 19a beschriebene Stent wird in eine Lösung bestehend aus 30 ml Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5 und 100 mg Zinn(II)-chlorid) eingetaucht und Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 48,3 MBq) zugesetzt. Man rührt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aq. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,44 MBq.

Beispiel 20

Markierung eines Gold-zementierten Stents mit In-111 unter in situ-Kupplung der Titelverbindung aus Beispiel 17a mittels elektrochemischer Reduktion

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) fixiert und eine Lösung von

Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 10 mg der Titelverbindung aus Beispiel 17a, in 111-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,6 MBq) und legt eine Spannung von 3 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonatlösung, 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt implantiert werden. Der Stent zeige eine Radioaktivitätsmenge von 0,77 MBq.

Beispiel 21

Markierung eines Gold-zementierten Stents mit Cu-67 unter in situ-Kupplung der Titelverbindung aus Beispiel 17a elektrochemischer Reduktion

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) fixiert und eine Lösung von Zitronensäure-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 10 mg der Titelverbindung aus Beispiel 17a, Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 36,7 MBq) und legt eine Spannung von 1,8 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonatlösung, 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt implantiert werden. Der Stent zeige eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

Beispiel 22

Markierung mit S-35

Ein nach 13a hergestellter Stent wird in eine Lösung aus 5%iger wässriger Salzsäure gestellt und eine Lösung von S-35-Cystein (Anfangsaktivität 37,5 MBq) hinzugefügt. Man rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Es wird eine Radioaktivitätsmenge von 1,35 MBq gemessen.

Bezugszeichenliste

- 1 Deckel
- 2 Septum (Spülflüssigkeit)
- 3 Septum (Aktiv-Lösung)
- 4 Zelle (Teflon oder Glas)
- 5 Stent
- 6 Lösung
- 7 (+) Pt-Anode, Ringanode
- 8 Magnetführstäbchen
- 9 () Pt-Kathode
- 10 Absperrventil
- 11 2-Wege-Ventil

Zugabe der Lösungen: Injektionsspritze oder Dosierpumpe
Bei Zugabe mit der Injektionsspritze: Septa in den Deckel setzen.
Wird bei erhöhter Temperatur elektrolysiert, ist die Lösung vorgewärmt.

Patentansprüche

1. Radioaktiver Stent mit einem nichtradioaktiven Stentgrundkörper, der an seiner Oberfläche mit einem radioaktiven Isotop beschichtet ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf dem Stentgrundkörper zur Fixierung des radioaktiven Isotops ein Haftvermittler angeordnet ist.
2. Radioaktiver Stent gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das radioaktive Isotop ein Isotop der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sb, Se, Sm, Tb, Te oder Y ist.
3. Radioaktiver Stent gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Haftvermittler aus einem Peptid, einem Fett oder aus Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner besteht.
4. Radioaktiver Stent gemäß Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Haftvermittler aus einem komplexbildenden Peptid oder einem komplexbildenden Fett besteht.
5. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein radioaktives Isotop mit einem Haftvermittler bei 0–100°C umgesetzt wird und ein nichtradioaktiver Stent anschließend mit dem radioaktiv markierten Haftvermittler bei 0°–100°C beschichtet wird.
6. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein nichtradioaktiver Stent mit dem Haftvermittler bei 0°–100°C beschichtet wird und anschließend bei 0–100°C mit einer Lösung des radioaktiven Isotops versetzt wird.
7. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein nichtradioaktiver Stent mit Gold beschichtet wird und anschließend bei 0–100°C mit einer Lösung einer ³⁵S-markierten Thiolverbindung versetzt wird.
8. Verwendung von Stents gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Implantates zur Prophylaxe von Restenosen.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Galvanisierzelle (Abb. 1)

